

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-007413

(43)Date of publication of application : 14.01.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
// A61F 13/02
A61L 15/06

(21)Application number : 55-080663

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 14.06.1980

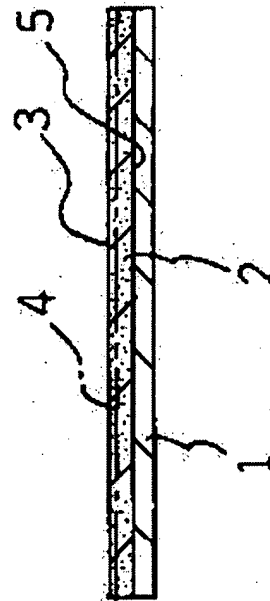
(72)Inventor : OTSUKA SABURO
YOSHIKAWA TOSHIYUKI
HORIUCHI TETSUO
ITO YUSUKE

(54) PLASTER

(57)Abstract:

PURPOSE: A plaster useful for remedying the affected part of the body having improved prolonged effect of a drug, obtained by making the crosslinking density of a drug-containing tacky polymer layer formed on a substrate impermeable to the drug higher at the outside part of the polymer layer than at its inside part so that the diffusion rate of the drug is controlled.

CONSTITUTION: In a plaster useful for remedying the affected part of the body or administering a medicine to the circulatory system by applying a polymer layer to the surface of the body, comprising the tacky polymer layer 2 consisting of a drug and optionally drug releasing auxiliary on the substrate 1 impermeable to the drug, the crosslinking density is made higher at the outside part (the exposed surface) 3 of the polymer layer than the inside part (the bonding interface of the substrate) 5 so that the abrupt diffusion transfer of the drug in the polymer layer is suppressed by the outside layer having high crosslinking density and the drug is released prolongably. The thickness of the outside layer 3 is about $1/50W^{1/2}$ the whole tacky polymer layer 2, and usually about $3W^{20\mu}$ from the outside surface of the polymer layer preferably.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭57—7413

⑰ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
A 61 F 13/02
A 61 L 15/06

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
6617—4C
6617—4C

⑱ 公開 昭和57年(1982)1月14日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

① 貼付剤

② 特 願 昭55—80663
③ 出 願 昭55(1980)6月14日
④ 発 明 者 大塚三郎
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑤ 発 明 者 吉川利之
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑥ 発 明 者 堀内留夫
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑦ 発 明 者 伊藤祐輔
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
⑧ 出 願 人 日東電気工業株式会社
茨木市下穂積1丁目1番2号
⑨ 代 理 人 弁理士 称宜元邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 薬剤不透過性の支持体上に薬剤含有の粘着性ポリマー層を設けた貼付剤において、上記のポリマー層の外側側の架橋密度を内側側に較べて大きくしたことを特徴とする貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は身体の疾患部の治療ないし循環系へ薬を投与するために身体に直接貼り付ける貼付剤に関する。

従来、この種の貼付剤としてプラスチックフィルムなどの支持体に薬剤と通常この薬剤の放出を促進する放出補助物質なるものを溶解させた粘着性ポリマー層を設けたものが知られているが、一般に薬剤の徐放性に劣り薬効が短時間に消失する欠点があった。

この発明は上記の欠点を解消せんとするもので、以下図面を参考にして説明する。

第1図はこの発明の貼付剤の一例を示したもので、図中1は合成樹脂フィルム、合成樹脂と金属との複合フィルム、不透透発泡シートの固き薬剤不透過性の支持体、2はこの支持体1上に設けられた薬剤と薬すれば薬剤の放出を促進する放出補助物質とを含む天然ゴム系、合成ゴム系、ステレン—イソブレン—ステレンブロックポリマー系、ポリアクリル酸エステル系、ポリビニルエーテル系、ポリイソブレン系、シリコン樹脂系などの粘着性ポリマー層で、この層2の外側（露出表面）3側（たとえば図中一点鎖線4位置までの表面部分）の架橋密度が内側（支持体接合面）5側に較べて大きくされている。

ここで粘着性ポリマー層2は一般に薬剤などを含ませた粘着性ポリマー組成物を支持体1上に直接塗布乾燥するか、あるいは一旦糊剤ライナーに塗布した後支持体1に転写させ、次いで外面3側の架橋密度が内面4側に較べて大きくなるような下記の如き架橋処理を施すことによつて形成される。代表的な架橋処理としてはポリマー層表面

を銅箔紙で覆った状態で電離性放射線を照射する方法、あるいはポリマー層表面に予め多官能性アクリル系ないしビニル系モノマーや感光性モノマーの如き架橋助剤を適量噴霧した状態で電離性放射線や紫外線を照射する方法などがある。その他チウラム系化合物、多官能性エポキシ化合物などの公知の架橋剤をポリマー層表面に噴霧した後加熱下ないし好ましくは再加熱下で所定時間放置する方法でもよい。

このような手段で架橋処理された粘着性ポリマー層2はこの層全体が均等に架橋されるのではなく、粘着性ポリマー相互を結合する架橋結合の量つまりは架橋密度が外面側で大きくなり、内面側には全く架橋結合が導入されないかまたはごく僅か導入されるに止まる。

なお粘着剤層2に含ませる薬剤は粘着性ポリマー層2を構成するポリマー成分に溶解して身体面に移行ないし吸収させることができるものでありたとえばコルチコステロイド類、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗凝固物質、抗真菌剤、鎮痛消炎剤、

サリチル酸ナトリウムなどが、それぞれ挙げられる。

また角質軟化剤、ビタミンAおよびけいれん止めとしてサリチル酸、ビタミンA、アトロピン、ノススコーポールアミンプロマイドなどを挙げることができる。さらに全身性薬としてのレセルピン、クロニジンなどの降圧剤、エリスロマイシン、クララムフェニコール、セファレキシン、テトラサイクリン、ネオマイシン硫酸塩、オキシテトラサイクリン、ペニシリンなどの抗生物質、バルビツレート、ジアゼパム、ニトラゼパム、クロルプロマジンなどの中枢神経作用剤、ニトログリセリン、イソソルバイトリタートなどの血管拡張剤などが挙げられる。

また上記の薬剤とともに配合されることがある放出補助物質は単独には身体面に対する薬剤の放出を促進するものと定議することができるが、これには粘着剤層内での薬剤の溶解性や拡散性を良くする機能を有するもの、また角質の保水能、角質軟化性、角質浸透性(ルーズ化)、浸透助剤や

角質軟化剤、ビタミン剤、けいれん止めなど、また全身性薬としての鎮けい剤、鎮静剤、性ホルモン剤、抗糖尿病剤、降圧剤、抗生物質、中枢神経作用剤、血管拡張剤などがある。これら薬剤はその種類に応じて目的とする治療ないし投与効果を得るための適量が選択される。

コルチコステロイド類としては酢酸プレゾニゾン、プレゾニゾン、酢酸ヒドロコルチド、ヒドロコルチド、デキサメタゾン、フルオキシノロンアセトニド、ベタメタゾン、プロピオン酸ベタメタゾン、フルドロキシコルチド、フルオキシノニドなどが挙げられる。麻酔剤としてはベンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルなどが、抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソサイベンジル、ジフェニールイミダゾールなどが、抗凝固物質としては塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾンなどが、抗真菌剤としてはナイスタチン、ウンデシレン酸などが、鎮痛消炎剤としてはインドメタシン、サリチル酸メテル、サリチル酸グリコール、サリチル酸アミド、

毛孔開孔剤としての他らき、皮膚の界面状態を度える機能の如き浸透吸収性を良くする機能を有するもの、さらに上記の両機能を併有しあるいはこれら機能に加えて薬剤の薬効をより高くする薬効促進の機能を有しているものなどが広く包含される。

これら放出補助物質の具体例としては、たとえばジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールの如きグリコール類(主に薬剤溶解性)、オリーブ油、スクアレン、ラノリンなどの油脂類(主に薬剤軟感性)、尿素、アトントインの如き浸透媒体(主に角質の保水能)、ジメチルアシルホスホキサイド、ノチルオクチルスルホキサイド、ジノチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤(主に角質浸透性)、サリチル酸(主に角質軟化性)、アミノ酸(主に浸透助剤)、ニコチン酸ベンジル(主に毛孔開孔剤)、ラウリル硫酸ソーダ(主に皮膚の界面状態

を覆える機能)、サロコール(屈反吸収性良好な薬剤と併用)などが挙げられる。その他ジイソプロピルアリベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィンの如き炭化水素類、各種乳化剤、エトキシ化ステアリアルアルコール、グリセリンの高級エステルエーテル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸エチルなどを挙げることができる。

第2図はこの発明の貼付剤の他の例を示したもので、支持体1上に設けられた薬剤含有の粘着性ポリマー層2が粘着性を實質的に有しないポリマー層2Aと粘着性を有するポリマー層2Bとの二層構造にされ、上記ポリマー層2Bの外周3側(たとえば途中一点鎖線4位置までの表面部分)の架橋密度が前記同様の方法で大きくされたものである。ここで粘着性を實質的に有しないポリマー層2Aはたとえば軟質ポリ塩化ビニル、軟質ポリアミド樹脂、ポリビニルアルコール、ポリオレフィン樹脂、ポリアクリル系樹脂などのポリマー組成物に薬剤と必要に応じて放出補助物質を配合して

なるものから形成され、また粘着性を有するポリマー層2Bは第1図の場合と同様の薬剤ないし放出補助物質を含む組成物を上記ポリマー層2A上に塗着ないし転着させて形成される。

また第3図は上記の如く二層構造にされた粘着性ポリマー層2における粘着性を有するポリマー層2Bの厚みを可及的に薄くしてこのポリマー層2B全体の架橋密度を大きくしたものである。かかる構成にあつては架橋処理法として前記方法以外に粘着性を有するポリマー組成物に予め適量の架橋剤ないし架橋助剤を配合し、これよりポリマー層2Bを形成した後に加熱下ないし非加熱下で所定時間放置するかまたは電磁波放射線や紫外線を照射する方法を採つてもよい。

このようにこの発明の貼付剤は薬剤不透透性の支持体上に設けられた薬剤含有の粘着性ポリマー層の外周側の架橋密度を内周側に較べて大きくしたことを特徴とするものであつて、この貼付剤によれば粘着性ポリマー層内での薬剤の急激な拡散移動が架橋密度を大きくし緻密にした露出面層

によつて抑えられるから、上記のポリマー層を身体面に貼り合わせたときに身体の変形部ないし循環系に対して薬剤をより長期的に投与でき、結果として従来に較べて薬効の持続性を改善することができる。

また薬剤含有の粘着性ポリマー層の架橋密度を層全体で均等にしたときには薬剤の拡散速度の調整が難しくなり、架橋密度が大きくなりすぎると薬効を減じうるに必要な薬剤量を身体面に対して充分に供給できないなどの問題が生じてくるが前記この発明の構成の如く外周側だけを密に架橋させる方法によればこのような問題を生じさせる心配もない。

なおこの発明において架橋密度を大きくする外表面部分が多量に厚くなりすぎると薬剤の拡散速度を過度に調整できなくなつてくることから、一般には上記部分の厚みが粘着性ポリマー層全体厚の $\frac{1}{50} \sim \frac{1}{2}$ 程度、あるいはポリマー層外面から通常 $3 \sim 20 \mu$ 程度までとなるようにするのが望ましい。この設定はポリマー層外面に噴霧す

る架橋剤ないし架橋助剤の量や照射量などを調節することにより、また第3図の構成にあつては粘着性を有するポリマー層2B形成用のポリマー組成物に添加する架橋剤ないし架橋助剤の量や照射量などを調節することにより、簡単にこなせるものである。

以下にこの発明の実施例を記載してより具体的に説明する。なお以下において部とあるは重量部を意味するものとする。

実施例1

2-エチルヘキシルアクリレート9部とブタノクタクリレート10部とからなるモノマー混合物を小型ニーダーに仕込み、密閉した後アゾビスイソプロピロニトリル0.1部を重合開始剤として60℃で反応させ、約15分後に急冷して反応を停止させた。得られた反応生成物は粘度が790ポイズでありポリマー成分以外に少量の未反応モノマーないしオリゴマーを含んでいた。この反応生成物100部に対してイソソルバイドジナイトレート2.5部をニーダーにより分散溶解させ、これを

特開57-7413(4)

るために下記の水中放出性試験を行なった。

＜水中放出性試験＞

各貼付剤から4×4cmの試験片を作成し、これを200mlの水中(30℃)に浸漬し、所定時間毎に薬剤の放出量を調べた。なお実施例1のインソルバイドジナイトレートはヘキサンを用いて試験液より薬剤を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより定量した。また実施例2のインドノタシンは試験液を直検紫外線分光器(320nm波長)にかけてその吸光度を調べ、予め測定した検量線によつて薬剤量を求めた。

第4図および第5図はそれぞれ上記の試験結果を示したものである。第3図において、曲線-1は実施例1の結果、曲線-2は実施例1におけるエチレングリコールジアクリレートモノマーの塗布および電離性放射線の照射を行なわなかった場合の結果、曲線-1bは実施例1のエチレングリコールジアクリレートモノマーを反応生成物に直接薬剤とともに添加し(添加部数は反応生成物100部に対して0.1部)、これよりポリマー層を

押し出し機により80μ厚のポリエチレンシート上に60μの厚さに塗工して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面にエチレングリコールジアクリレートモノマーを1g/cm²となるように塗布した後、電離性放射線を真空ガス気流中5Mrad照射して、露出面層の架橋密度が大きくなったこの発明の貼付剤をつくつた。

実施例2

イソオクテルアクリレート80部、2-エトキシエチルアクリレート65部およびアクリル酸5部からなるポリマーの酢酸エチル溶液にインドノタシン2部を添加し、これを不連続発泡ポリマー化ビュル発泡体シートに乾燥後の厚さが200μになるように塗布し、0.5分間乾燥して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面に剥離処理した紙を貼り合わせ、この状態で上記剥離紙面から電離性放射線を8Mrad照射して、露出面層の架橋密度が大きくなったこの発明の貼付剤をつくつた。

上記実施例1、2の貼付剤の薬剤の徐放性を調

形成した後に電離性放射線を照射した場合の結果である。また第5図において、曲線-2は実施例2の結果、曲線-2aは電離性放射線の照射を行なわなかった場合の結果である。

上記の両図から明らかなように、従来の貼付剤(1a, 2a)では薬剤放出量が比較的短時間のうちに飽和に達し薬効の持続性に劣っているのに対し、この発明の貼付剤は薬剤放出量の変化がゆるやかで48時間後においてもなお薬剤の放出が認められる如く薬効の持続性が非常に改善されている。また架橋密度が層全体で均質となるような架橋処理を施した貼付剤(1b)においては薬剤放出量が少なくなりすぎて充分な薬効を期待できなくなる。

4.図面の簡単な説明

第1図はこの発明の貼付剤の一例を示す断面図、第2図および第3図はそれぞれこの発明の貼付剤の他の例を示す断面図、第4図および第5図はそれぞれ貼付剤の薬剤放出特性を示す特性図である。

1…薬剤不透過性の支持体、2(2A, 2B)

…薬剤含有の粘着性ポリマー層。

特許出願人 日東電気工業株式会社
代理人 弁理士 林 寛 元 邦 夫

特開57-7413(4)

べるために下記の水中放出性試験を行なった。

＜水中放出性試験＞

各貼付剤から4×4cmの試験片を作成し、これを200mlの水中(30℃)に浸漬し、所定時間毎に薬剤の放出量を調べた。なお実施例1のインソルバイドジナイトレートはヘキサンを用いて試験液より薬剤を抽出し、ガスクロマトグラフィーにより定量した。また実施例2のインドノタシンは試験液を直接紫外線分光器(320nm波長)にかけてその吸光度を調べ、予め測定した検量線によつて薬剤量を求めた。

第4図および第5図はそれぞれ上記の試験結果を示したものである。第3図において、曲線-1は実施例1の結果、曲線-1aは実施例1におけるエチレングリコールジアクリレートモノマーの塗布および電離性放射線の照射を行なわなかった場合の結果、曲線-1bは実施例1のエチレングリコールジアクリレートモノマーを反応生成物に直接薬剤とともに化添加し(添加部数は反応生成物100部に対して0.1部)、これよりポリマー層を

押し出し機により80μ厚のポリエチレンシート上に60μの厚さに塗工して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面にエチレングリコールジアクリレートモノマーを1g/cm²となるように塗布した後、電離性放射線を真空ガス気流中5Mrad照射して、露出面層の架橋密度が大きくなったこの発明の貼付剤をつくつた。

実施例2

イソオクチルアクリレート80部、2-エトキシエチルアクリレート65部およびアクリル酸5部からなるポリマーの酢酸エチル溶液にインドノタシン2部を添加し、これを不溶担体ポリマー化ビニル発泡体シートに乾燥後の厚さが200μになるように塗布し、0.5分間乾燥して粘着性ポリマー層を形成した。次いでこのポリマー層表面に剥離処理した紙を貼り合わせ、この状態で上記剥離紙面から電離性放射線を8Mrad照射して、露出面層の架橋密度が大きくなったこの発明の貼付剤をつくつた。

上記実施例1、2の貼付剤の薬剤の放出性を調

形成した後に電離性放射線を照射した場合の結果である。また第5図において、曲線-2は実施例2の結果、曲線-2aは電離性放射線の照射を行なわなかった場合の結果である。

上記の両図から明らかなように、従来の貼付剤(1a, 2a)では薬剤放出量が比較的短時間のうちに飽和に達し薬効の持続性に劣っているのに対し、この発明の貼付剤は薬剤放出量の差化がゆるやかに48時間後においてもなお薬剤の放出が認められる如く薬効の持続性が非常に改善されている。また架橋密度が層全体で均質となるような架橋処理を施した貼付剤(1b)においては薬剤放出量が少なくなりすぎて充分な薬効を期待できなくなる。

4.図面の簡単な説明

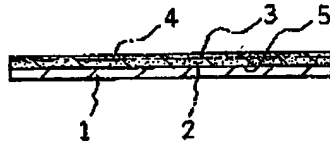
第1図はこの発明の貼付剤の一例を示す断面図、第2図および第3図はそれぞれこの発明の貼付剤の他の例を示す断面図、第4図および第5図はそれぞれ貼付剤の薬剤放出特性を示す特性図である。

1…薬剤不透過性の支持体、2(2A, 2B)

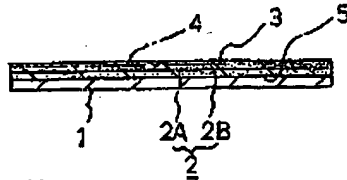
…薬剤含有の粘着性ポリマー層。

特 許 出 願 人 日東電気工業株式会社
代 理 人 弁 理 士 林 寛 元 邦 夫

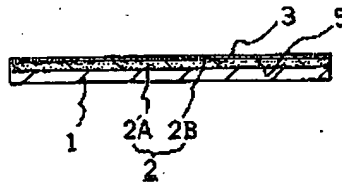
第 1 圖



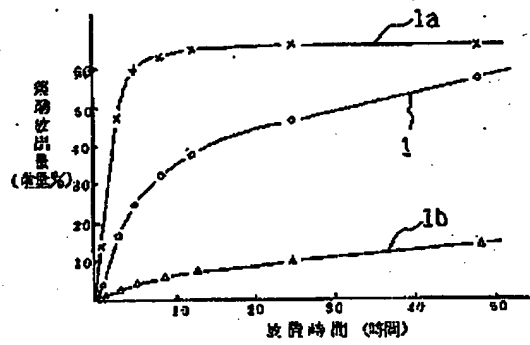
第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖

